

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/46

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 7/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1 959 402

Aktenzeichen: P 19 59 402.6

Anmeldetag: 26. November 1969

Offenlegungstag: 3. Juni 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.;
Reuter, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; 7950 Biberach

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1 959 402

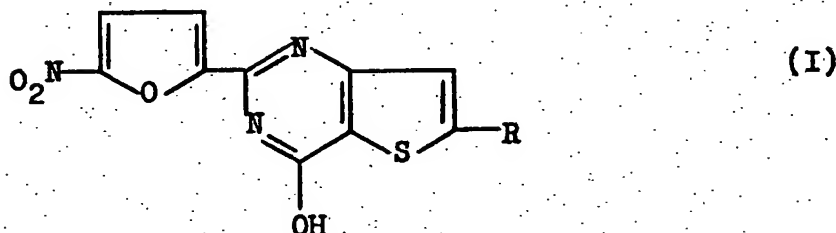
Case 5/434
Dr.Bu./Sl

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer
Dr. F. Zumstein jun.
Patentanwälte
8 München 2, Bräuhausstraße 4/III

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS

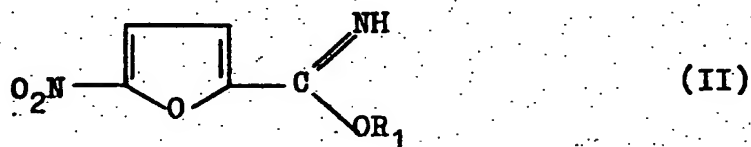
Neue 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidine und Ver-
fahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno-
[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,

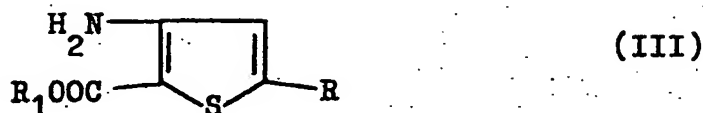


in der R ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet und
Verfahren zur Herstellung.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich wie folgt herstellen:
Durch Umsetzung eines 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureesters der
allgemeinen Formel II,



in der R₁ einen Rest eines beliebigen Alkohols darstellt, mit
einem 3-Aminothiophen-2-carbonsäureester der allgemeinen For-
mel III,



in der die Reste R und R₁ wie oben erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung erfolgt bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 bis 150°C. Vorteilhaft ist die Umsetzung in der Schmelzphase, man kann jedoch auch inerte organische Lösungs- oder Suspensionsmittel wie z.B. Benzol oder aliphatische Kohlenwasserstoffe verwenden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden herstellen (W. R. Sherman, A. v. Esch, J. med. Chem. 8, 25 [1965]); die Herstellung der 3-Aminothiophen-2-carbonsäureester der Formel III erfolgt z.B. nach der im Deutschen Bundespatent 1 055 007 beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften; besonders wirksam sind sie gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Bakterien, gegen Pilze und Trichomonaden, besonders Trichomonas vaginalis.

Die Untersuchungen auf die Wirksamkeit gegen Bakterien wurden nach dem Agar-Diffusionstest und dem Reihenverdünnungstest in Anlehnung an die Angaben von P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag, 1957, Seiten 53 bis 76 und 87 bis 109, durchgeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidin

18,4 g (0,1 Mol) 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureäthylester und 17,3 g (0,11 Mol) 3-Aminothiophen-2-carbonsäure-methylester werden gut vermischt und 1 Stunde auf 130°C erhitzt.

Nach kurzer Zeit beginnt sich aus der klaren Schmelze eine kristalline Substanz abzuscheiden. Am Ende der Reaktionszeit hat sich der Kolbeninhalt restlos verfestigt.

Das entstandene Produkt wird mit Äther verrieben, abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. F. > 300°C;

Ausbeute: 17,1 g (65 % der Theorie)

Analyse: $C_{10}H_5N_3O_4S$ (Mol.gew.: 263,24)

Ber.: C 45,62 H 1,92 N 15,97

Gef.: 45,75 1,86 16,05

Beispiel 26-Methyl-2-(5-nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidin

Diese Verbindung wurde in derselben Weise, wie im Beispiel 1 beschrieben, aus 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureäthylester und 3-Amino-5-methyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester hergestellt. F. > 300°C (aus Dimethylformamid).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen wie z.B. Tabletten, Dragées, Schüttelmixturen oder Vaginaltabletten einarbeiten. Die Einzeldosis liegt dabei zwischen 10 und 150 mg; vorzugsweise 50 und 100 mg.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung solcher Zubereitungsformen:

Beispiel I

Tabletten mit 100 mg 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]-
pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- [3,2-d]pyrimidin	100,0 mg
Milchzucker	63,0 mg
Kartoffelstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<hr/>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Kartoffelstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm flach, mit Teilkerbe

Beispiel II

Dragées mit 50 mg 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]-
pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- [3,2-d]pyrimidin	50,0 mg
Milchzucker	30,0 mg
Maisstärke	30,0 mg
Gelatine	3,0 mg

- 5 -

Cellulose, mikrokristallin	6,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<hr/>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 12%igen wässrigen Lösung der Gelatine befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Cellulose und Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 120 mg

Stempel: 7 mm, gewölbt.

Die so erhaltenen Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 160 mg.

Beispiel III

Vaginaltabletten mit 100 mg 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno-

3,2-dpyrimidin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- <u>3,2-d</u> pyrimidin	100,0 mg
Sorbit	885,0 mg
Carboxymethylcellulose hochviskos	10,0 mg
Magnesiumstearat	5,0 mg
	<hr/>
	1 000,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Sorbit und Carboxymethyl-

109823/2189

cellulose wird mit 50%igem Aethanol (auf 1000 Tabletten 150 g) durch ein Sieb der Maschenweite 2 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb granuliert. Das Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Vaginaltabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 1,0 g

Beispiel IV

Tinktur mit 1 % 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidin

Zusammensetzung:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- [3,2-d]pyrimidin	1,0 g
Polyäthylenglykol 400	99,0 g
	<hr/>
	100,0 g

Herstellungsverfahren:

Die Substanz wird unter Erwärmen in Polyäthylenglykol gelöst, abgekühlt und filtriert.

Beispiel V

Schüttelmixtur mit 1 % 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]-
pyrimidin

Zusammensetzung:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- [3,2-d]pyrimidin	1,0 g
Sorbitanmonopalmitat (Span 40)	1,0 g
Cremophor O (Fa. BASF)	2,0 g
Cetylstearylalkohol (Lanette O)	2,0 g
Walrat	1,0 g
Ölsäuredecylester	5,0 g
Paraffinöl	1,0 g
Dest. Wasser	87,0 g
	<hr/>
	100,0 g

Herstellungsverfahren:

Die Substanzen der dispersen Phase werden zusammengeschmolzen, auf 70°C gebracht und anschließend in Wasser der gleichen Temperatur einemulgiert. Man kühlt auf 40°C ab und suspendiert mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators die feingemahlene Wirksubstanz. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt.

Beispiel VI

Dragées mit 50 mg 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]-pyrimidin und 25 mg Papaverin

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno- [3,2-d]pyrimidin	50,0 mg
Papaverin	25,0 mg
Maisstärke	32,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Cellulose, mikrokristallin	9,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<hr/>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanzen mit Maisstärke wird mit einer 12%igen wässrigen Lösung der Gelatine befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Cellulose und Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 120 mg

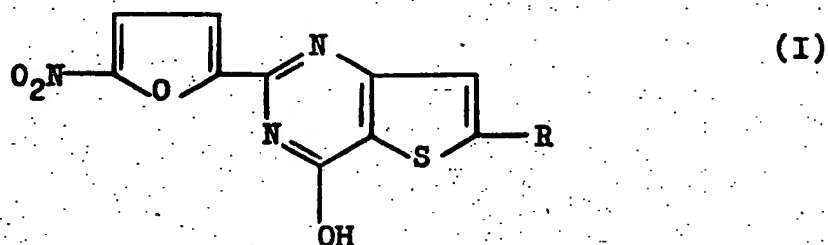
Stempel: 7 mm, gewölbt.

Die so erhaltenen Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 160 mg.

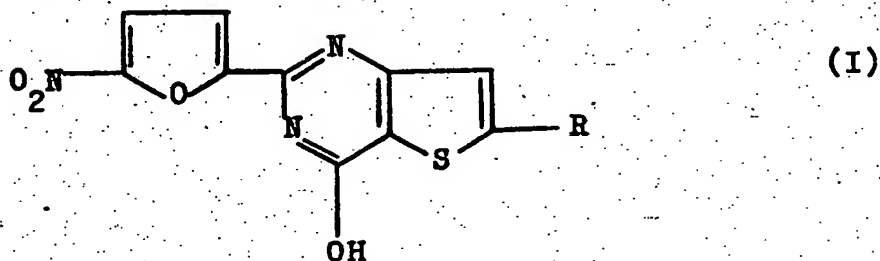
P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Neue 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,

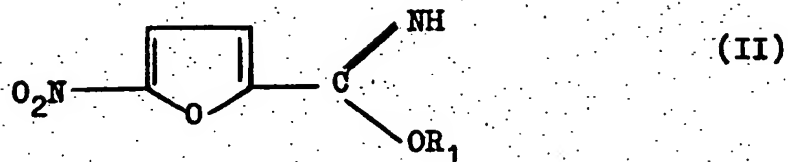


in der R ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet.

- 2.) Als neue Substanz 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidin.
- 3.) Verfahren zur Herstellung von 2-(5-Nitro-2-furyl)-4-oxi-thieno[3,2-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I



in der R ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß ein 5-Nitrofuran-2-imino-carbonsäureester der allgemeinen Formel II,



in der R_1 einen Rest eines beliebigen Alkohols darstellt, mit einem 3-Aminothiophen-2-carbonsäureester der allgemeinen Formel III,



in der die Reste R und R_1 wie oben erwähnt definiert sind, umgesetzt wird.

- 4.) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 120 und 150°C durchgeführt wird.
- 5.) Verfahren gemäß Anspruch 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Schmelze erfolgt.